

Г. Ф. Мирюсупова<sup>1,2</sup>, Г. А. Хакимов<sup>1,2</sup>, Н. Р. Шаюсупов<sup>2</sup>

## Эпидемиологические особенности рака молочной железы в Республике Узбекистан

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт

<sup>2</sup>Ташкентский городской онкологический диспансер

Проанализированы эпидемиологические факторы риска у 505 больных раком молочной железы, получающих лечение в Ташкентском городском онкологическом диспансере. Опухоль изучена по гормон-рецепторному статусу, по уровню гиперэкспрессии белка Her2/neu и индексу пролиферации в опухолевых клетках Ki 67. Риск развития РМЖ выше у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, с прогностически наиболее неблагоприятными биологическими подтипами РМЖ. Отмечена высокая частота встречаемости гипотиреоза наряду с установленным эпидемиологическим фактором риска РМЖ, таким как ожирение.

**Ключевые слова:** эпидемиологические факторы риска, биологические подтипы рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Республике Узбекистан, что свидетельствует о высокой социальной значимости этой проблемы. Наряду с этим, РМЖ обладает высокой степенью гетерогенности и вариабельности клинического течения, свидетельствуя о необходимости фундаментального изучения заболевания, начиная с эпидемиологических особенностей, свойственных для каждой популяции [1].

Проведенные исследования указывают на то, что среди мигрантов из регионов с низкой заболеваемостью РМЖ в регионы высокого риска, заболеваемость среди них достигает уровня страны местонахождения в течение 1-2 поколений. Данный факт свидетельствует о значительном влиянии окружающей среды и образа жизни на заболеваемость РМЖ [5,10].

Известно также, что риск развития РМЖ в возрасте более 65 лет в 5,8 раз выше, чем у более молодых женщин. Таким образом, нарастание в популяции числа пожилых лиц является одной из причин роста онкологической заболеваемости [2].

К настоящему моменту накоплены важные данные о генетических поломках, встречающихся при РМЖ. Отмечено, что для опухолей молочной железы в большей степени, характерны амплификации онкогенов. Увеличение копияности онкогенов приводит к избыточному накоплению онкобелков, которые осуществляют контроль клеточной пролиферации и/или препятствуют апоптозу клетки. Такой механизм играет существенную роль для генов ERBB2/Her2, C-MYC и других, расположенных на длинном плече хромосомы 11. Установлено, что активация онкогена ERBB-2 является независимым маркером рецидива у больных РМЖ, проживающих в северо-западных регионах России. Также установлено, что амплификация онкогена C-MYC в указанном регионе России значительно ниже цифр, приводимых большинством американских и европейских лабораторий. Учитывая различные данные, приведенные в литературных источниках о частоте встречаемости данных генетических повреждений в опухоли молочной железы, оценка реального вклада данных генных амплификаций в патогенезе РМЖ на уровне популяции остаётся актуальной задачей [3].

Особенности региона проживания больных РМЖ косвенно или напрямую могут быть вовлечены в генез и течение РМЖ. Так, йододефицитный регион проживания провоцирует с эмбрионального периода и на протяжении последующих десятилетий изменения в развитии системы протоков и альвеол молочной железы. Удлинение протоков контролируется эстрогенами, соматотропином, инсулиноподобным и эпидермальным факторами роста, а разветвление протоков и формирование альвеол молочной железы, зависят от активности прогестерона, пролактина и тиреоидных гормонов. Гипотиреоидные состояния опосредованно воздействуют на гистогенез молочной железы наряду с анти-тиреоидными антителами и посредством, так называемого, Na/I- симпортера, косвенно влияя и на генез и течение РМЖ [1]. Также установ-

лено, что существует прямо пропорциональная корреляция между плотностью лимфоцитарной инфильтрации в опухоли при РМЖ и содержанием в опухолевой клетке рецепторов прогестерона и обратно пропорциональная корреляция между выраженностью лимфоцитарной инфильтрации и содержанием тиреоидных гормонов в крови и отношением «жир/тощая масса в теле» [3].

Из репродуктивных факторов, повышающих риск развития РМЖ, связанных с продолжительным воздействием эндогенных эстрогенов, установлены: длительный менструальный период с ранним менархе (до 12 лет), отсутствие родов, или первые роды в возрасте старше 30 лет. У женщин, с первой доношенной беременностью в раннем возрасте (до 18 лет), а также имеющих большое (5 и более) количество родов, с поздним половым созреванием и ранней менопаузой, снижается риск развития РМЖ, что может рассматриваться как защитные факторы. Однако снижение риска развития РМЖ, связанного с репродуктивным анамнезом, ограничивается случаями эстроген-позитивного РМЖ и не влияет на риск развития трижды негативного РМЖ [8,12].

Эпидемиологические данные указывают и на несомненное существование генетического компонента в патогенезе спорадических опухолей молочной железы. Существует деление наследственного РМЖ на семейный (20-30%) и наследуемый (5-10%). Семейный РМЖ характеризуется накоплением спорадических случаев рака в отдельной семье, не проявляет никакого порядка наследования и возраста возникновения, и не влияет на риск развития РМЖ по сравнению с риском развития генетически обусловленного наследуемого РМЖ [11]. Наследуемый РМЖ демонстрирует аутосомно-доминантный тип наследования. Генетическое обследование позволяет установить носителей мутаций (BRCA 1, BRCA 2, TP 53, PTEN), из которых наиболее пенетрантными являются BRCA 1, BRCA 2. Носительницы мутаций BRCA1 и BRCA2 имеют риск развития РМЖ в 10-30 раз выше, чем в общей популяции, достигая 80%. Однако носителей мутации BRCA менее 1% населения и в большинстве случаев семейного РМЖ их не выявлено.

Ожирение в постменопаузе является важным фактором риска развития отдельных биологических подтипов РМЖ. По данным авторов, женщины, страдающие трижды-негативным РМЖ склонны к наличию избыточной массы тела, к гипертриглицеридемии, нарушению толерантности к глюкозе и другим проявлениям метаболического синдрома. Так, гиперэкспрессия рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1

(ИПФР-1) выявлена почти у трети больных трижды негативным РМЖ, что сочеталось с более благоприятным прогнозом заболевания. Однако отмечено, что частота экспрессии активных рецепторов ИПФР-1/инсулина выше в HER2 позитивных опухолях РМЖ и ассоциируется со снижением 15-летней выживаемости, по сравнению с больными трижды негативным и люминальным РМЖ [1].

Целью нашего исследования является анализ эпидемиологических факторов риска при различных биологических подтипах РМЖ в Республике Узбекистан.

## Материалы и методы

Нами были изучены эпидемиологические особенности биологических подтипов РМЖ у 505 больных, состоящих на учёте в Ташкентском городском онкологическом диспансере. По этнической принадлежности представители коренной народности составили 268 (53,1%) больных, других народностей 237 (46,9%). В работу включены жители города Ташкента – 454 (89,9%) пациентки, других регионов РУзб 51 (10,1%).

Распределение пациентов по возрастным группам и биологическим подтипам представлено в табл. 1.

В изученной группе отдельно выделены больные с определённым гормон-рецепторным статусом опухоли, уровнем гиперэкспрессии белка Her2/neu, однако не был установлен индекс пролиферации в опухолевых клетках Ki67. Также отдельно, выделена группа больных, у которых уровень гиперэкспрессии белка Her2/neu был установлен как «2+», но не была произведена FISH реакция на выявление амплификации гена *cebB2/neu*.

## Результаты и обсуждение

Как указано в табл. 1, большая часть больных приходится на возраст старше 40 лет  $n=417$  (82,6%). Среди больных моложе 40 лет  $n=88$  (17,4%) у 25 пациенток (28,4%) диагностирован РМЖ с наиболее неблагоприятным «биологическим» подтипом (трижды негативный и Her2/neu экспрессирующий).

У 285 (56,4%) пациентов выявлен люминальный А и В РМЖ без гиперэкспрессии белка Her2. Соматический статус больных данным «биологическим» подтипом РМЖ в большинстве случаев характеризовался наличием сердечно-сосудистой патологии (26%) и воспаления желчевыводящих путей (26,3%), а также сочетанием этих двух нозологий (4,9%). Установлено, что у 11 (25%) больных люминальным А РМЖ наряду с вышеуказанной патологией, наблюдали гипотиреоз.

Пациенты с установленной гиперэкспрессией Her2 (88 [17,4%]), характеризовались наличием заболеваний желчевыводящих путей ( $n=28$  [31,8%]), и сочетанием заболеваний желчевыводящих путей, сердечно-сосудистой патологии и гипотиреоза (11 [12,5%]).

Таблица 1.

Распределение больных РМЖ по возрасту и биологическим подтипам рака молочной железы

Биологический подтип РМЖ	Возраст								Всего n=505	
	До 40 лет n=88		40-50 лет n=144		50-60 лет n=166		Более 60 лет n=107			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Люминальный РМЖ, Ki 67 не определён, без гиперэкспрессии белка Her2/neu	17	19,3	38	26,3	50	30,1	32	29,9	137	27,1
Люминальный А	7	7,9	13	9,0	9	5,4	15	14	44	8,7
Люминальный В, без гиперэкспрессии белка Her2/neu	19	21,5	40	27,7	24	14,4	21	19,6	104	20,6
Люминальный РМЖ, Her2/neu «2+»	9	10,2	5	3,4	5	3,0	4	3,9	23	4,6
Люминальный В, Her2/neu экспрессирующий	11	12,5	10	6,9	12	7,2	7	6,5	40	7,9
Her2/neu экспрессирующий	5	5,6	13	9,0	24	14,4	6	5,6	48	9,5
Трижды негативный РМЖ	18	20,4	24	16,6	38	22,8	21	19,6	101	20
*ER-0, **PR-0, Her2/neu «2+»	2	2,2	1	0,69	4	2,4	1	0,9	8	1,6

\*ER- эстроген рецепторы, \*\*PR-прогестерон рецепторы

Трижды негативный РМЖ в общей группе изученных выявлен у 101 пациента (20%), что несколько выше, чем среди европейских женщин (13,6%) [9]. Из больных в возрасте до 50 лет трижды негативный РМЖ выявлен у 37% пациентов. Также в исследованиях установлено, что данный биологический подтип РМЖ ассоциирован с мутацией генов BRCA от 16 до 42% случаев [4,7]. Среди пациенток с трижды негативным РМЖ, в нашем исследовании, установлено наличие РМЖ в семье по материнской линии у 8 из 101 женщины (7,9%); у одной из них проведено молекулярно-генетическое исследование. Был установлен СНЕК2- ассоциированный РМЖ; пациентка не коренной этнической группы. В этой же группе больных с трижды-негативным РМЖ у 4 (4%) пациентов имело место развитие метакронного рака молочной железы и у 2 (2%) в анамнезе выявлено наличие других злокачественных новообразований в семье по материнской линии.

В соматическом статусе больных с трижды негативным РМЖ отмечено наличие гипотиреоз+ожирение+сердечно-сосудистые заболевания у 10,9% пациенток. У 28 (27,7%) больных трижды негативным РМЖ имела место патология желчевыводящих путей.

### Выводы:

Этно-географически риск развития РМЖ остаётся практически равным среди представительниц коренной народности и других этнических групп.

Отмечено также, что риск развития РМЖ выше у женщин в возрасте до 50 лет, с прогностически наиболее неблагоприятными биологическими подтипами (трижды-негативным

и позитивным) РМЖ. Выделяется и высокая частота встречаемости гипотиреоза наряду с установленным эпидемиологическим фактором риска РМЖ, таким как ожирение.

Высокая частота заболеваний желчевыводящих путей отмечена во всех биологических подтипах РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М., Семиглазов В. Ф. Подтипы рака молочной железы и их гормонально-метаболическое «обеспечение»: прикладной аспект // *Вопр. онкол.* – 2011. – Т. 57 (5). С. 559–566.
2. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // *Практич. онкол.* – 2010. – Т. – 11 (1). – С. 203–216.
3. Хансон К. П., Берштейн Л. М., Имянитов Е. Н. и др. Молекулярно- биологические и биохимические особенности рака молочной железы // *Вестн. Росс. Академии наук* – 1998. – № 1. С. 15-19.
4. Atchley D. P., Albarracin C. T., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA- positive and BRCA- negative brasy cancer // *J Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4282–4288.
5. Coleman M. P., Quaresma M., Berrino F. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population- based study (CONCORD) // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 730–756.
6. Fiore E., Giustarini E., Mammoli C. et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer // *J. Endocrinol. Invest.* – 2007. - Vol. 30 (9). P. 734–738.
7. Gonsalez- Angulo A. M., Timms K. M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2011. Vol. 17. P. 1082–1089.
8. Lord S. J., Bernstein L., Johnson K. A. et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age at first birth, and breastfeeding: a case- control study // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* – 2008. – Vol. 17 (7). P. 1723–3170.

9. Lund M. J., Butler E. N., Hair B. Y. et al. Age/ race differences in HER2 testing and in incidence rates for breast cancer triple subtypes: a population- based study and first report // *Cancer*. 2010. Vol. 116 (11). P. 2549- 2559.
10. MCPerson K., Steel C. M., Dixon J. M. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics // *B. M. J.* 2000. - Vol. 321. P. 624- 628.
11. Turnbull C., Rohman N. Genetics predisposition to breast cancer: past, present and future // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008. Vol. 9. P. 321.
12. Phipps A. I., Buist D. S., Malone K. A. et al. Reproductive history and risk of breast cancer subtypes defined by three biomarkers // *Cancer Causes Control.* – 2011. Vol. 22 (3). P. 399- 405.

Поступила в редакцию 10. 03. 2016 г

*G. F. Miryusupova<sup>1,2</sup>, G. A. Khakimov<sup>1,2</sup>,  
N. R. Shayusupov<sup>2</sup>*

### **Epidemiological features of breast cancer in the Republic of Uzbekistan**

<sup>1</sup>Pediatric Medical Institute  
<sup>2</sup>City Oncology Dispensary  
Tashkent

There were analyzed epidemiological risk factors in 505 breast cancer patients receiving treatment in the Tashkent City Oncology Dispensary. The tumor was studied by the hormone-receptor status, the level of Her2/neu protein hyperexpression and proliferation index in tumor cells Ki 67. The risk of developing breast cancer was higher in women aged 40 to 60 years with the most adverse prognostic biological subtypes of breast cancer. The high incidence of hypothyroidism along with established epidemiological risk factor for breast cancer, such as obesity, was investigated.

Key words: epidemiological risk factors, biological subtypes of breast cancer